

**VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

**EVALUATION OF NUTRITIONAL THERAPY WITH A COMBINATION OF OMEGA-3 AND OMEGA-6 FATTY ACIDS IN THE TREATMENT OF CHARACTERISTIC SYMPTOMS OF ATTENTION DEFICIT DISORDER, WITH OR WITHOUT HYPERACTIVITY**

Bruno Raventós

[braventos@vitae.es](mailto:braventos@vitae.es)

TDAH; AGPI; Omega-3; Omega-6; EPA; DHA; GLA; trastorno por déficit de atención; nutrición; neurodesarrollo; complemento alimenticio; suplemento.

Conflicto de intereses:

El autor forma parte del departamento de formación científica de Vitae Health Innovation.

**RESUMEN**

La prevalencia de trastornos del neurodesarrollo (TND) continúa aumentando, destacablemente el trastorno por déficit de atención (TDAH) y los trastornos del espectro autista (TEA). Frecuentemente, los síntomas de dichas condiciones son comórbidos y la primera línea de tratamiento, además de la psicoterapia, suele ser la farmacológica. La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) ha sido ampliamente estudiada.

## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

Sin embargo, los resultados de las investigaciones tienden a ser inconsistentes, parcialmente a causa de las variables en la composición de las fórmulas utilizadas. Por lo tanto, en base a indicios de que la suplementación con una combinación de AGPI Omega-3 ( $\omega$ -3) y Omega-6 ( $\omega$ -6) podrían tener efectos beneficiosos por encima de otras fórmulas. Revisamos estudios publicados entre 2000 y 2021 para analizar su efectividad. Se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE y PubMed con palabras clave como "TDAH", "Omega-3" y "Omega-6", e identificamos 6 estudios que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. En conclusión, los resultados de los estudios muestran evidencias de que un tratamiento con EPA ( $\omega$ -3), DHA ( $\omega$ -3) y GLA ( $\omega$ -6), tiene un efecto positivo sobre síntomas característicos del TDAH y otros TND. Por tanto, los profesionales de la salud deberían sentirse cómodos al explicar los beneficios potenciales y los posibles efectos secundarios. Por último, es importante destacar que se necesitan más estudios para comprender los mecanismos subyacentes de la suplementación con AGPI y que no se debería plantear el reemplazo de las líneas de tratamiento establecidas hasta que se disponga de evidencia clínica más sólida.

### **INTRODUCCIÓN**

En base a la evidencia de bajos niveles de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) como una característica destacable en diversos trastornos del neurodesarrollo (TND) (1, 2), numerosos investigadores comenzaron a investigar la eficacia potencial de la suplementación con AGPI en estas condiciones, centrándose principalmente en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Aunque los estudios y metanálisis han confirmado la eficacia de la suplementación con AGPI reduciendo síntomas en pacientes con TND (3, 4, 5, 6), los resultados mostraron un efecto moderado.

## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

No obstante, la evidencia indica que la composición adecuada de los suplementos está directamente relacionada con su eficacia (4). En primer lugar, aunque se observa un déficit del AGPI Omega-3 DHA (ácido docosahexaenoico) en niños con síntomas de TDAH, su administración no ejerció la mejora de síntomas esperada y no afectó a las funciones cognitivas en sujetos sanos. Aun así, se produjo un aumento en la concentración de DHA en el suero sanguíneo (7, 8, 9, 10). En segundo lugar, la administración de suplementos con una composición predominante de DHA en combinación con el AGPI Omega-3 EPA (ácido eicosapentaenoico) sí produjo una ligera mejora en síntomas de niños con trastornos de la atención y del comportamiento, así como en niños sanos (11, 12, 13, 14). Por último, en tercer lugar, la administración de suplementos compuestos por una cantidad predominante de EPA y una cantidad significativamente inferior de DHA, obtuvo resultados más significativos y superiores, en comparación con las composiciones anteriormente citadas, ejerciendo efectos positivos en niños con síntomas de TDAH, dificultades específicas de aprendizaje y trastornos de conducta (15, 16, 17, 18), y coincidiendo con evidencias más recientes que concluyen una mayor efectividad por parte de una composición predominante de EPA, resultando en una mejora de la función cognitiva global en sujetos sanos (19).

Sin embargo, aunque los suplementos utilizados en la mayoría de los estudios con resultados positivos contenían tanto EPA como DHA y, en los ensayos con resultados negativos utilizaban frecuentemente suplementos con EPA o DHA respectivamente, y como monoterapia exclusiva; la combinación de EPA y DHA, junto con el Omega-6 GLA (ácido gama-linolénico), demostró ser la forma más efectiva de suplementación con AGPI, ejerciendo mayores efectos sobre los síntomas del TDAH (20).

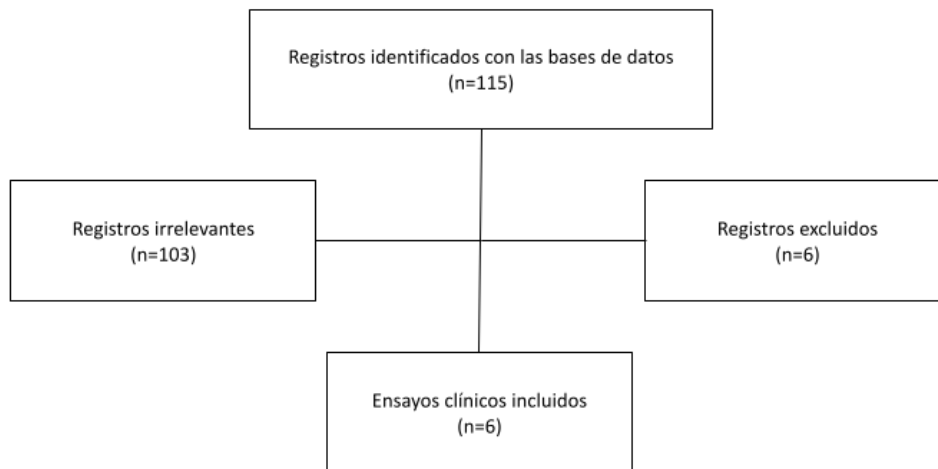
En las últimas dos décadas se han realizado una serie de estudios clínicos y preclínicos con una formulación de AGPI que contiene aceite de pescado y aceite de onagra (*Oenothera biennis L.*), resultando en una proporción de EPA, DHA y GLA de 9:3:1, que ha demostrado consistentemente ser bien tolerada y efectiva tanto en sujetos sanos, como en niños y adolescentes con síntomas

# VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD

de TND. Por lo tanto, en el presente trabajo se pretende revisar dichos estudios con el objetivo de analizar su efectividad.

## MÉTODO

Con el objetivo de evaluar la eficacia de la terapia nutricional con la combinación EPA, DHA y GLA de 9:3:1 en el tratamiento de síntomas característicos del TDAH, se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE y PubMed con palabras clave como "TDAH", "Omega-3", "Omega-6", "AGPI", "EPA", "DHA" y "GLA". Los criterios de inclusión para ensayos clínicos fueron el tratamiento con la fórmula EPA:DHA:GLA=9:3:1 y el diagnóstico o sospecha de TDAH / TND. Los estudios donde los casos de TDAH constaban de otras comorbilidades también se incluyeron, mientras que se excluyeron aquellos ensayos clínicos con una muestra exclusivamente de sujetos sanos. Se proporciona un diagrama de flujo de la selección de estudios en la Figura 1.



**Figura 1**

# VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD

## RESULTADOS

Los estudios seleccionados (Tabla 1), que constan de 454 participantes en total e incluyeron desde niños en edad preescolar hasta adolescentes (3-18 años), demostraron consistentemente que el suplemento EPA:DHA:GLA=9:3:1 es bien tolerado y eficaz.

**Tabla 1**

Referencias	Diagnóstico	Edad (n)	Tratamiento (mg/día)	Duración (semanas)	Resultados
Richardson et al. (2005)	Síntomas TDAH (no diagnosticado)	5-12 (117)	EPA 558mg + DHA 174mg + GLA 60mg	24	Mejoras significativas para tratamiento activo vs placebo en lectura, ortografía y comportamiento desatento.
Sinn et al. (2007)	Síntomas TDAH (no diagnosticado)	7-12 (132)	EPA 558mg + DHA 174mg + GLA 60mg ± MVM	60-120	Mejora significativa de falta de atención, hiperactividad e impulsividad.
Sinn et al. (2008)	Síntomas TDAH (no diagnosticado)	7-12 (132)	EPA 558mg + DHA 174mg + GLA 60mg	60-120	Fuerte mejora en atención y en puntuaciones de vocabulario.
Johnson et al. (2009)	TDAH (DSM-IV)	8-18 (75)	EPA 558mg + DHA 174mg + GLA 60mg	24	Mejora en síntomas de TDAH en subgrupo de pacientes con subtipo inatento, TDC, trastornos de lectura y escritura, y TEA.

## VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD

Barragan et al. (2017)	TDAH (DSM-IV)	6-12 (90)	EPA 558mg + DHA 174mg + GLA 60mg ± MTF, MTF	48	Eficacia similar sobre los síntomas del TDAH con EPA/DHA/GLA + MTF vs MTF, con una dosis más baja de MTF requerida, lo que resultó en una mejor tolerabilidad del MTF.
Döpfner et al. (2021)	Síntomas TDAH (no diagnosticado)	3-6 (40)	EPA 372mg + DHA 116mg + GLA 40mg	16	Efecto significativo en los síntomas generales del TDAH calificados por padres y profesores.

### ABREVIATURAS

TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TDC, trastorno del desarrollo de la coordinación; TEA, trastorno del espectro autista; EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosahexaenoico; GLA, ácido gama- linolénico; MTF, metilfenidato.

El estudio de Richardson et al (2005) se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos durante 3 meses adicionales. Un total de 117 (5-12 años) niños diagnosticados con trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC) y sospecha de síntomas del TDAH fueron aleatorizados en dos grupos para recibir la suplementación de AGPI (EPA:DHA:GLA=9:3:1) o placebo.

Después de 3 meses de suplementación, las reducciones en todas las escalas globales de la escala de evaluación de Conners para profesores (CTRS-L) fueron significativamente mayores en el grupo AGPI en comparación con el grupo placebo, mejorando significativamente en 11 de 13 subescalas del CTRS-L.

## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

En la primera fase del estudio, las puntuaciones brutas totales del CTRS-L en los sujetos del grupo AGPI disminuyeron de una media de 74,7 a 58,1, mientras que el grupo placebo no mostró cambios significativos (reducción de 69,5 a 67,9). Después de seis meses, el grupo cruzado placebo-experimental mostró reducciones similares a las del grupo AGPI durante la primera fase (de 67,9 a 57,8). Los sujetos que continuaron con la suplementación mostraron una mejoría adicional, disminuyendo de 58.1 a 52.6.

Adicionalmente, el grupo experimental mostró mejoras significativas en lectura, escritura y conducta durante los primeros 3 meses de tratamiento, evaluado con la prueba Wechsler Objective Reading Dimensions (WORD).

En el estudio de Sinn et al (2007), un total de 132 niños con sospecha de TDAH (sin diagnóstico) completaron la primera fase de 15 semanas del estudio y 109 completaron la fase de 30 semanas. Se trata de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, que constituye 30 semanas de participación para cada niño con un cruce de una vía a las 15 semanas. Los participantes fueron aleatorizados en tres grupos para recibir la suplementación de AGPI, la suplementación de AGPI y un multivitamínico (MVM) o un placebo.

La suplementación con la fórmula EPA:DHA:GLA=9:3:1 durante 15 semanas produjo mejoras significativas en comparación con el placebo, en 9 de 14 subescalas de la escala de evaluación de Conners para padres (CPRS-L), exceptuando labilidad emocional, ansiedad-vergüenza, perfeccionismo, problemas sociales y psicósomáticos. Por otro lado, del 30 al 40% de los participantes durante las primeras 15 semanas y del 40 al 50% de los participantes durante las posteriores 30 semanas mostraron mejoras (>1 DT) en las puntuaciones y no se observó ningún beneficio administrando un multivitamínico (MVM) en combinación con los AGPI.

## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

En el posterior estudio de Sinn et al (2008), con la misma muestra, diseño y cumplimiento, después de 15 semanas, se produjo una mejora significativa en la habilidad de dirigir y controlar la atención en el grupo suplementado con AGPI en comparación con el placebo, utilizando la prueba Creature Counting ( $p=0,002$ ). También se informaron mejoras en las puntuaciones de vocabulario, evaluado con el subtest de la escala de inteligencia para niños de Wechsler (WISC-III), mostrando un tamaño de efecto medio ( $p=0,015$ ), lo que podría resultar de una mejor atención y concentración, ya que se ha identificado una clara asociación entre el comportamiento de falta de atención y las dificultades del lenguaje, especialmente las habilidades de lectura. Nuevamente, no hubo diferencias significativas en los resultados entre los sujetos suplementados con la fórmula EPA:DHA:GLA=9:3:1, con o sin MVM.

En el estudio de Johnson et al (2009), participaron un total de 75 pacientes diagnosticados con TDAH (8-18 años; 35 con subtipo combinado y 40 con subtipo principalmente inatento), de los cuales 64 completaron la primera fase (3 meses) y 59 completaron ambas fases (6 meses). Se trata de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y con cruce unidireccional, que comprende dos periodos de 3 meses y el primer periodo fue doble ciego. Los participantes fueron aleatorizados para recibir la fórmula EPA:DHA:GLA=9:3:1 o placebo durante el primer periodo. En el segundo periodo, todos los participantes recibieron la fórmula de AGPI, y el cumplimiento fue generalmente alto y similar en ambos periodos.

Durante el primer periodo (3 meses), hubo una tendencia hacia una mayor reducción en las puntuaciones totales de TDAH evaluadas con el cuestionario ADHD Rating Scale IV (ADHD RS-IV), para las subpuntuaciones de falta de atención e hiperactividad/impulsividad en el grupo activo frente al grupo placebo. Se observó una tendencia similar en el segundo periodo de estudio para el grupo que recibió tratamiento activo en ambos periodos de estudio.



## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

Después de 3 meses, la mejora después del tratamiento con EPA:DHA:GLA=9:3:1 fue significativamente mayor que con el placebo ( $p=0,02$ ).

Al final del primer periodo (3 meses), el 26% del grupo experimental y el 7% del grupo placebo respondieron clínicamente de forma significativa, con una mejora de más del 25% en los síntomas del TDAH evaluados con el ADHD-RS ( $p=0,04$ ). Cuatro de los que respondieron del grupo experimental tuvieron una reducción de más del 50% en los síntomas del TDAH en comparación con ningún participante del grupo placebo. Al final del segundo periodo (6 meses), el 47% respondieron en comparación con el estudio inicial, y entre estos 7 pacientes (12%) mostraron una reducción de los síntomas de más del 50%.

El análisis según los subgrupos de diagnóstico reveló que los respondedores fueron significativamente más frecuentes en el grupo de déficit de atención (subtipo inatento) ( $p=0,03$ ) en comparación con los participantes del subtipo combinado. Entre las condiciones asociadas, los respondedores tendieron a ser más frecuentes entre los pacientes con un trastorno del desarrollo como dificultades de lectura y escritura ( $p=0,05$ ), trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC), dificultades de aprendizaje (DA). No hubo respondedores entre los pacientes con otras comorbilidades.

En el estudio de Barragán et al (2017) participaron un total de 90 niños recién diagnosticados con TDAH de 6 a 12 años (57% subtipo combinado, 36% subtipo inatento, 8% hiperactivo/impulsivo; 60 niños, 30 niñas). Se trata de un estudio piloto abierto con comparador activo y se aleatorizaron los participantes en tres grupos para recibir la suplementación de AGPI, la suplementación de AGPI en combinación con metilfenidato (MTF) o MTF exclusivamente.

## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

Con el objetivo de evaluar la evolución mediante la prueba ADHD Rating Scale (ADHD-RS), las comparaciones a priori revelaron diferencias significativas entre los grupos MTF y AGPI en los cinco puntos temporales de evaluación ( $p < 0,036$ ), y las tasas de respuesta (definido como  $\geq 30\%$  de reducción de los síntomas en la puntuación total del TDAH desde el inicio hasta el mes 12) fueron superiores en el grupo EPA:DHA:GLA + MTF (93%), seguido de MTF (80%) y EPA:DHA:GLA (60%). En la subescala de hiperactividad-impulsividad el efecto más significativo se observó con el tratamiento combinado de MTF y AGPI, mientras que en la subescala de inatención no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el mes 12. La fórmula EPA:DHA:GLA=9:3:1 ejerció una mejora en las puntuaciones de atención de manera similar al MTF o a la combinación con AGPI. En conclusión, las diferencias en las tasas de respuesta entre los grupos de tratamiento fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,008$ ).

En cuanto a la evaluación mediante la escala Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S), la suplementación con EPA:DHA:GLA=9:3:1 exclusivamente o en combinación con MTF mostró una mejora significativa en las puntuaciones de la escala, destacando que la fórmula de AGPI mostró una mejora lenta pero constante en el periodo de tratamiento de 12 meses.

Adicionalmente, en primer lugar, se comprobó que la fórmula de AGPI combinada con MTF permite la reducción de la dosis de MTF con un impacto positivo en la incidencia de efectos adversos (monoterapia MTF = 1 mg/kg/día vs MTF en combinación con AGPI = 0,8 mg/kg/día). En segundo lugar, un porcentaje significativo de participantes mostraron una reducción de efectos adversos cuando se utilizó la fórmula de AGPI en combinación con MTF: hiporexia (33% vs 70%) dolor de cabeza (33% vs 57%) palpitaciones (17% vs 23%) y tensión (10% vs 27%).

Por último, en el estudio de Döpfner et al. (2001), con un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cuarenta niños con elevados síntomas de TDAH (3-6 años), fueron asignados aleatoriamente al grupo AGPI (n=20; 70% niños) o al grupo placebo (n=20; 80% niños) para evaluar su evolución durante un periodo de cuatro meses.

## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

Utilizando la escala ADHD Rating scale (FBB-HKS/ADHS) para población preescolar, el análisis por intención de tratar (AIT) reveló efectos en los síntomas de TDAH calificados por padres y profesores, síntomas de internalización calificados por padres y síntomas de externalización calificados por padres y profesores. Los datos mostraron efectos moderados y significativos sobre los síntomas de falta de atención calificados por profesores ( $p=0,04$ ) y sobre los problemas de internalización calificados por los padres ( $p=0,02$ ).

Los análisis AIT también revelaron efectos significativos en diversas variables de resultado secundarias, es decir, en los síntomas internalizantes ( $p<0,01$ ) y externalizantes ( $p=0,04$ ), y en la puntuación total de síntomas ( $p=0,05$ ) calificados por los padres, así como en los síntomas de externalización ( $p=0,02$ ) y en la puntuación total de los síntomas ( $p=0,02$ ) calificados por los profesores.

Finalmente, en la muestra AIT, una proporción significativamente mayor de niños del grupo AGPI en comparación con el grupo placebo, experimentaron una mejoría confiable (grupo AGPI: 60%, grupo placebo: 25%), así como resultados de mejoría clínica (grupo AGPI: 67% de 15 niños con síntomas basales clínicamente significativos; grupo placebo: 19% de 16 niños con síntomas de referencia clínicamente significativos) en los síntomas de TDAH calificados por los profesores.

### **CONCLUSIÓN**

En base a las evidencias extraídas de investigaciones previas, metaanálisis y los resultados revisados en el presente trabajo, en primer lugar, podemos concluir que la suplementación con EPA, DHA y GLA, en una proporción de 9:3:1, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de síntomas característicos del TDAH y otros TND, y que esta suplementación conjunta ha obtenido los resultados más significativos en ensayos clínicos, cuando se ha comparado con otras composiciones (21).

## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

En segundo lugar, la suplementación con AGPI es capaz de producir mejoras leves, pero estadísticamente significativas y a su vez presenta un perfil de seguridad tolerable. Por lo tanto, los profesionales de la salud deben sentirse cómodos al explicar los beneficios potenciales y sus posibles efectos secundarios. Es razonable considerar la suplementación con AGPI en el tratamiento de aquellos pacientes que presentan síntomas de carácter leve o moderado, especialmente en los casos cuyas familias rechazan las alternativas psicofarmacológicas, o bien en aquellos casos en que el objetivo es aumentar el efecto de las intervenciones farmacológicas tradicionales sin aumentar la dosis y mejorando su tolerabilidad (3, 4, 5, 22). Por último, y en tercer lugar, cabe tener en cuenta que la suplementación con AGPI puede ofrecer beneficios más allá de los síntomas de TND, incluyendo mejoras en la calidad del sueño y la función cognitiva, incluso en población sana (19). Aunque se necesitan más estudios para comprender los mecanismos subyacentes de la suplementación con AGPI para confirmar los posibles beneficios adicionales, así como la dosis y duración de tratamiento más efectiva. Finalmente, cabe destacar que no se debería plantear el reemplazo de las líneas de tratamiento establecidas hasta que se disponga de evidencia clínica más sólida, en grupos poblacionales de mayor tamaño y con seguimientos a más largo plazo.

# VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hawkey, E., & Nigg, J. T. (2014). Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clinical psychology review*, 34(6), 496–505.
2. Parletta, N., Niyonsenga, T., & Duff, J. (2016). Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PloS one*, 11(5), e0156432.
3. Bloch, M. H., & Qawasmi, A. (2011). Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(10), 991–1000.
4. Sonuga-Barke, E. J., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., Stevenson, J., Danckaerts, M., van der Oord, S., Döpfner, M., Dittmann, R. W., Simonoff, E., Zuddas, A., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Hollis, C., Konofal, E., Lecendreux, M., Wong, I. C., ... European ADHD Guidelines Group (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American journal of psychiatry*, 170(3), 275–289.
5. Chang, J. P., Su, K. P., Mondelli, V., & Pariante, C. M. (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(3), 534–545.
6. Pelsser, L. M., Frankena, K., Toorman, J., & Rodrigues Pereira, R. (2017). Diet and ADHD, Reviewing the Evidence: A Systematic Review of Meta-Analyses of Double-Blind Placebo-Controlled Trials Evaluating the Efficacy of Diet Interventions on the Behavior of Children with ADHD. *PloS one*, 12(1), e0169277.

## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

7. Voigt, R. G., Llorente, A. M., Jensen, C. L., Fraley, J. K., Berretta, M. C., & Heird, W. C. (2001). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of pediatrics*, 139(2), 189–196.
8. Hirayama, S., Hamazaki, T., & Terasawa, K. (2004). Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study. *European journal of clinical nutrition*, 58(3), 467–473.
9. Ryan, A. S., & Nelson, E. B. (2008). Assessing the effect of docosahexaenoic acid on cognitive functions in healthy, preschool children: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clinical pediatrics*, 47(4), 355–362.
10. Kennedy, D. O., Jackson, P. A., Elliott, J. M., Scholey, A. B., Robertson, B. C., Greer, J., Tiplady, B., Buchanan, T., & Haskell, C. F. (2009). Cognitive and mood effects of 8 weeks' supplementation with 400 mg or 1000 mg of the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in healthy children aged 10-12 years. *Nutritional neuroscience*, 12(2), 48–56.
11. Richardson, A. J., & Puri, B. K. (2002). A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 26(2), 233–239.
12. Stevens, L., Zhang, W., Peck, L., Kuczek, T., Grevstad, N., Mahon, A., Zentall, S. S., Arnold, L. E., & Burgess, J. R. (2003). EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*, 38(10), 1007–1021.
13. Itomura, M., Hamazaki, K., Sawazaki, S., Kobayashi, M., Terasawa, K., Watanabe, S., & Hamazaki, T. (2005). The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of nutritional biochemistry*, 16(3), 163–171.

## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

14. Kirby, A., Woodward, A., Jackson, S., Wang, Y., & Crawford, M. A. (2010). A double-blind, placebo-controlled study investigating the effects of omega-3 supplementation in children aged 8-10 years from a mainstream school population. *Research in developmental disabilities*, 31(3), 718–730.
15. Richardson, A. J., & Montgomery, P. (2005). The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*, 115(5), 1360–1366.
16. Portwood M. M. (2006). The role of dietary fatty acids in children's behaviour and learning. *Nutrition and health*, 18(3), 233–247.
17. Sinn, N., & Bryan, J. (2007). Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 28(2), 82–91.
18. Johnson, M., Ostlund, S., Fransson, G., Kadesjö, B., & Gillberg, C. (2009). Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *Journal of attention disorders*, 12(5), 394–401.
19. Patan, M. J., Kennedy, D. O., Husberg, C., Hustvedt, S. O., Calder, P. C., Khan, J., Forster, J., & Jackson, P. A. (2021). Supplementation with oil rich in eicosapentaenoic acid, but not in docosahexaenoic acid, improves global cognitive function in healthy, young adults: results from randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 114(3), 914–924.
20. Döpfner, M., Dose, C., Breuer, D., Heintz, S., Schiffhauer, S., & Banaschewski, T. (2021). Efficacy of Omega-3/Omega-6 Fatty Acids in Preschool Children at Risk of ADHD: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of attention disorders*, 25(8), 1096–1106.
21. Königs, A., & Kiliaan, A. J. (2016). Critical appraisal of omega-3 fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 1869–1882.

## **VALORACIÓN DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CON UNA COMBINACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OMEGA-6 EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN, CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

22. Banaschewski, T., Belsham, B., Bloch, M. H., Ferrin, M., Johnson, M., Kustow, J., Robinson, S., & Zuddas, A. (2018). Supplementation with polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the management of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Nutrition and health*, 24(4), 279–284.
23. Sinn, N., Bryan, J., & Wilson, C. (2008). Cognitive effects of polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a randomised controlled trial. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 78(4-5), 311–326.
24. Barragán, E., Breuer, D., & Döpfner, M. (2017). Efficacy and Safety of Omega-3/6 Fatty Acids, Methylphenidate, and a Combined Treatment in Children With ADHD. *Journal of attention disorders*, 21(5), 433–441.